

Datum

2014-10-24

Vår beteckning

1439/2014

SÖKANDE

Norgine Danmark A/S
Stamholmen 151, 6
DK-2650 Hvidovre, DANMARK

SAKEN

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

BESLUT

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med 2014-10-25 till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Xifaxan	Filmdragerad tablett	550 mg	Blister, 56 tabletter	109037	2 636,49	2 736,00

1439/2014

ANSÖKAN

Norgine Danmark A/S (företaget) har ansökt om att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna och att pris fastställs

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)
Xifaxan	Filmdragerad tablett	550 mg	Blister, 56 tabletter	109037	2 636,49

UTREDNING I ÄRENDET

Leverersjukdom kan leda till att levern inte kan bryta ner skadliga ämnen. Om dessa ämnen ansamlas i centrala nervsystemet kan det ha påverkan på hjärnans funktioner och leda till ett tillstånd som kallas leverencefalopati. Leverencefalopati graderas beroende på hur allvarligt tillståndet är; från minimal leverencefalopati till grad IV som kännetecknas av djup medvetslöshet. Från grad II och uppåt klassas tillståndet som manifest leverencefalopati. Patienterna som drabbas av leverencefalopati är ofta svårt leversjuka och en episod av leverencefalopati är ett tecken på att sjukdomen har nått ett slutstadium. Leverencefalopati har inverkan på patientens livskvalitet och ökar risken att dö i förtid.

Xifaxan innehåller den aktiva substansen rifaximin och är ett preparat som är avsett för att minska återkomsten av episoder av manifest leverencefalopati hos patienter som är 18 år eller äldre. Xifaxan är en tablett som tas två gånger per dag.

Efter att andra orsaker till medvetandestörning uteslutits behandlas leverencefalopati med laktulos. Internationella riktlinjer rekommenderar rifaximin (*Xifaxan*) som tilläggsbehandling till laktulos.¹

Det kliniska underlaget består av en randomiserad, dubbelblind pivotalstudie² där deltagarna hade upplevt minst två utbrott av leverencefalopati under det senaste halvåret. Deltagarna behandlades med Xifaxan eller placebo under sex månader. De allra flesta av deltagarna (91 procent) fick samtidig behandling med laktulos. Resultaten visade att behandling med Xifaxan var bättre än placebo med avseende på det primära effektmåttet, tid till utbrott av leverencefalopati. Det var en lika stor andel placebobehandlade deltagare som Xifaxanbehandlade deltagare som upplevde oönskade händelser och biverkningar som ledde till avhopp från studien. I en öppen extensionsstudie³ behandlades deltagare, som tidigare hade deltagit i pivotalstudien eller blivit nyrekryterade och som hade upplevt utbrott av

¹ AASLD och EASL, Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases, [J Hepatol.](#) 2014 Sep;61(3):642-59.

² Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP, Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy, [N Engl J Med.](#) 2010 Mar 25;362(12):1071-81.

³ Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, Bortey E, Forbes WP, Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy, [Clin Gastroenterol Hepatol.](#) 2014 Aug;12(8):1390-7.

leverencefalopati, med Xifaxan under två år. Studiens syfte var att undersöka säkerheten och frekvensen av sjukhusinläggningar under långtidsbehandling med Xifaxan. Resultaten är i linje med pivotalstudien.

I en kostnadsnyttoanalys jämförs behandling med Xifaxan i kombination med laktulos med behandling med enbart laktulosbehandling. Analysen utgår ifrån en modell som bygger på det primära effektmåttet i pivotalstudien, tid till utbrott av leverencefalopati. Patienter har i varje modellcykel en viss sannolikhet att övergå från icke-manifest till manifest fas av leverencefalopati. De som står på Xifaxan befinner sig längre tid i icke-manifest fas jämfört med de som står på enbart laktulos och får därför en högre samlad nytta. I manifest fas har patienterna även högre mortalitet vilket betyder att patienter som står på Xifaxan har en högre överlevnad. Studiedata över tid till utbrott av leverencefalopati och mortalitet från pivotalstudien och extensionsstudien extrapolerades över en 5-års period med hjälp av överlevnadsanalys.

Hypotetiska nyttovikter för icke-manifest och manifest fas inhämtades från en studie där den allmänna populationen i Storbritannien med hjälp av Standard Gamble- (SG) och Time Trade Off-metoden (TTO) fick skatta sina preferenser för de olika stadierna av sjukdomen⁴. I andra scenarion inkluderades också erfarenhetsbaserade nyttovikter, där Xifaxan gav en livskvalitetsvinst även givet att patienten befinner sig i icke-manifest fas. Dessa nyttovikter kommer från en livskvalitetsstudie över patienter som stod på Xifaxan och befann sig i remission av hepatisk leverencefalopati⁵.

Kostnader för vårdutnyttjande baserades på studiedata och på kliniska experters bedömning. Behandling med Xifaxan leder till lägre vårdkostnader, främst eftersom det i manifest fas finns en ökad kostnad för sjukhusinläggning.

Inga kostnader för biverkningar inkluderades i modellen eftersom studierna inte visade någon signifikant skillnad i biverkningar mellan de två behandlingsarmarna.

⁴ Guest JF1, Nanuwa K, Barden R. Health Qual Life Outcomes. 2014 Jun 10;12:89. doi: 10.1186/1477-7525-12-89. Utility values for specific hepatic encephalopathy health states elicited from the general public in the United Kingdom.

⁵ Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, et al. Randomised clinical trial: Rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy-a double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011 October;34 (8):853-61.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ska ett receptbelagt läkemedel omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

TLV:s beslutsfattande vilar på tre grundläggande kriterier: människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största medicinska behoven ska ges företräde i vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

TLV gör följande bedömning.

Patienter som drabbas av leverencefalopati är ofta svårt leversjuka. Utbrott av leverencefalopati innebär att sjukdomen har nått ett slutstadium. Tillståndet har inverkan på patientens livskvalitet och ökar risken att dö i förtid. Svårighetsgraden bedöms vara hög.

Den läkemedelsbehandling som används som standard vid leverencefalopati är laktulos. Det framkommer både i lokala och internationella riktlinjer. Relevant jämförelsealternativ är därför laktulos.

Tilläggsbehandling med Xifaxan till laktulos leder till att risken att få utbrott av manifest leverencefalopati minskar jämfört med enbart laktulosbehandling.

TLV bedömer att scenariot med enbart de hypotetiska nyttovikterna är det mest trovärdiga. Den bästa uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY blir då cirka 390 000 kronor. Resultatet är förknippat med stor osäkerhet, men den mesta av osäkerheten slår nedåt från grundscenariot. Med hjälp av känslighetsanalyser konstateras att det är osannolikt att kostnad per QALY skulle överstiga 500 000 kronor.

Denna kostnad anses rimlig, i förhållande till sjukdomens höga svårighetsgrad. TLV finner därför att kriterierna enligt 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda och ansökan ska bifallas.

1439/2014

HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet, som ska vara skriftligt, ska ställas till förvaltningsrätten, men ges in till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV. TLV måste ha fått överklagandet **inom tre veckor** från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV sänder överklagandet vidare till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.

Detta beslut har fattats av Läkemedelsförmånsnämnden hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Generaldirektören Stefan Lundgren (ordförande), medicinske rådgivaren Stefan Back, förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, hälso- och sjukvårdsdirektören Margareta Berglund Rödén, professorn Per Carlsson, docenten Susanna Wallerstedt och f.d. landstingsdirektören Gunnar Persson. Föredragande har varit medicinska utredaren Anna Lampa och hälsoekonomen Gustav Lanne.

Stefan Lundgren

Anna Lampa